

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

N° 350

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

VIDOR Gilles, Rodolphe

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 6 Juillet 1943, à La Baule (L.-Atl.).

Présentée et soutenue publiquement le

LE SYNDROME D'HOLT-ORAM. A PROPOS DE DEUX FAMILLES.

Président : Mr. Julien MARIE, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6^e)

1970

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

VIDOR Gilles, Rodolphe

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 6 Juillet 1943, à La Baule (L.-Atl.).

Présentée et soutenue publiquement le

**LE SYNDROME D'HOLT-ORAM.
A PROPOS DE DEUX FAMILLES.**

Président : Mr. Julien MARIE, Professeur.

DUPUYTREN - COPY

9, Rue Dupuytren
PARIS (6°)

1970

THESE

DE DOCTORAT EN MEDICINE

PAR M. J. J. J.

PROFESSEUR DE MEDICINE

DE LA FACULTE DE MEDICINE

DE LA FACULTE DE MEDICINE



DE DOCTORAT EN MEDICINE

PAR M. J. J. J.

DE LA FACULTE DE MEDICINE

DE LA FACULTE DE MEDICINE

DE LA FACULTE DE MEDICINE

DE LA FACULTE DE MEDICINE

DE LA FACULTE DE MEDICINE

A Monsieur le Professeur Julien MARIE,

Professeur de la Clinique de Pédiatrie,

Médecin des Hôpitaux,

Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le très
grand honneur de présider
cette thèse.

Remerciements respectueux.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Docteur GRENET

Médecin de l'Hôpital Herold,

Qui nous a donné l'idée
de ce travail.

Pour son enseignement
sans cesse renouvelé,
qu'il veuille bien trouver
ici l'expression de notre
profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur GALLET

Chef de Clinique assistant,

Qui a bien voulu superviser
sa rédaction.

Qu'il veuille bien trouver
ici l'expression de mes
sincères remerciements.

LE SYNDROME D'HOLT - O R A M.

A PROPOS DE DEUX FAMILLES.

I N T R O D U C T I O N

A propos de 4 cas d'un syndrome malformatif associant :

- cardiopathie congénitale et
- troubles du rythme cardiaque,
- malformations des membres supérieurs,

syndrome frappant deux soeurs dans une première famille qui fut une observation personnelle, frappant le père et le fils dans une autre famille, nous avons pensé qu'il était intéressant de reprendre l'ensemble des problèmes posés par cette affection héréditaire récemment individualisée.

Après un bref rappel historique, nous suivrons le plan suivant pour l'ensemble de l'exposé.

P L A N

Chapitre premier

Etude des 4 cas qui sont à l'origine de ce travail.

Chapitre II

Tableau d'ensemble de la maladie tiré des données de la littérature.

Chapitre III

Diagnostic différentiel.

Chapitre IV

Hypothèses pathogéniques et conclusion.

RAPPEL HISTORIQUE

Un tel syndrome semble avoir été relaté pour la première fois en 1954 par MARTIN et MUNIER (33). Ils observaient 7 membres d'une même famille, répartis sur 4 générations, qui en étaient atteints à des degrés variables.

Ce n'est que 6 ans plus tard, en 1960, que HOLT et ORAM publient une observation semblable détaillée (21) et qu'ils attirent l'attention sur le problème eugénique qu'elle soulève.

Depuis l'observation de HOLT et ORAM, qui ont laissé leur nom à ce syndrome, moins de vingt publications lui ont été consacrées.

Il s'agit donc d'un syndrome rare, mais non pas d'une association fortuite, car c'est une maladie héréditaire, transmise selon le mode dominant autosomique.

C'est ce mode de transmission qui, dès 1960, amenait HOLT et ORAM à formuler la remarque suivante, que nous reprendrons pour notre compte :
"... avec les progrès de la chirurgie cardiaque, une question grandissante se pose, celle de la dissémination dans la population des gènes responsables".

Chapitre I

ETUDE DES 4 CAS QUI SONT A L'ORIGINE DE CE TRAVAIL

PREMIERE FAMILLE *****

Présentation des deux enfants de la famille R..., porteurs du syndrome hérité de leur mère.

Premier cas : Laurence R., née en 1968.

a)- La grossesse s'est déroulée sans maladie intercurrente, ni traitement médicamenteux, ni exposition aux agents tératogènes.

b)- L'accouchement a lieu à terme ; le nouveau-né est de poids et de taille normaux.

c)- Rapidement, on est en présence de difficultés de croissance, puisque durant les deux premiers mois de sa vie l'enfant ne prend que 500 grammes.

Puis apparaissent rapidement des accès de cyanose d'une intensité singulière, qui se révéleront être les premiers signes de la cardiopathie.

A l'âge de 2 mois, l'enfant est hospitalisée dans le Service du Docteur GRENET à l'Hôpital Herold. Elle arrive dans un état de défaillance cardiaque, avec dyspnée, hépatomégalie. L'examen clinique

permet d'objectiver plusieurs signes :

a- une hypotrophie staturo-pondérale considérable, mais un développement psychomoteur normal ;

b- un souffle systolique intense (4 à 5/10), audible au 4ème espace intercostal gauche, irradiant largement et s'accompagnant d'un B2 claqué.

La radio montre une augmentation de volume du coeur, prédominant aux cavités droites, et s'accompagnant d'une hypervascularisation pulmonaire.

L'E.C.G. montre un axe à $+ 120^\circ$ et un espace PR de 14/100.

Un cathétérisme est pratiqué dans le service du Docteur NOUAILLE à l'Hôpital Parrot, qui permet de conclure à une communication interventriculaire avec shunt gauche-droite.

Il n'est pas posé d'indication opératoire immédiate, et un traitement médical est entrepris.

c- Par ailleurs, on note un ensemble de malformations des membres supérieurs :

1)- à la main droite : syndactylie du pouce et de l'index, ces deux doigts étant dans un même plan frontal.

2)- La main gauche est botte, avec agénésie du pouce, hypoplasie de l'éminence thénar. Radiologiquement, on constate une synostose radio-cubitale avec hypoplasie du radius.

On peut donc résumer le cas de Laurence R. à la découverte d'une C.I.V. chez une enfant porteuse de monstruosité des membres supérieurs.

La défaillance cardiaque sera bien compensée par un traitement médical exclusif, et son évolution sera extrêmement favorable, puisqu'à l'âge de 20 mois l'enfant est transformée. En effet :

a)- la croissance de l'enfant a repris et elle pèse alors 10 kgs.

b)- son activité est normale, elle ne souffre plus de dyspnée, ni d'accès de cyanose.

c)- le souffle systolique a diminué, et de 5/10 passe à 2/10.

d)- enfin, l'E.C.G. est devenu normal.

Le traitement digitalique est arrêté progressivement sans rechute.

Une telle évolution clinique permet de penser à une guérison spontanée, et de conclure à une fermeture progressive du défaut septal.

Deuxième cas : Sandrine R.,
soeur du cas N° 1.

L'attention est immédiatement attirée chez la soeur, née en 1966, par des malformations importantes des membres supérieurs.

= A gauche : 4 doigts normaux,
pas de pouce ; à la radio, présence d'un court fragment de 1er métacarpien, synostose des os du carpe, synostose radio-cubitale, hypoplasie de l'omoplate.

= A droite : 4 doigts normaux,
un pouce digitiforme situé dans le même plan que les doigts, et triphalangique à la radio.

Cette enfant ne présente pas de signes fonctionnels d'insuffisance cardiaque. Mais l'examen clinique permet d'entendre un souffle systolique du 2ème espace intercostal gauche.

La radio objective une cardiomégalie modérée avec saillie de l'arc moyen, et hypervascularisation pulmonaire.

L'E.C.G. est normal, l'espace PR compris entre 16 et 18/100.

Le développement somatique et psychique de cette enfant est normal.

On peut donc résumer le cas de Sandrine R. de la même façon que sa soeur, avec toutefois une réserve quant à la nature de sa cardiopathie.

Le père des deux enfants est apparemment normal.

La mère chez qui seul un examen clinique a pu être pratiqué est d'une intelligence au-dessus de la moyenne. Elle n'a pas d'antécédents pathologiques particuliers et ne présente pas de cardiopathie cliniquement décelable.

Mais ses mains ont des malformations qui, quoique mineures, sont absolument typiques. En effet, de façon bilatérale existe une hypoplasie de l'éminence thénar et des pouces, qui sont dans un plan plus frontal que chez l'individu normal. L'opposition est difficile, et la malade se plaint de difficultés pour taper à la machine.

Il n'a pas été fait d'enquête génétique car cette famille est désunie. Toutefois, la mère a remarqué qu'un cousin présente des mains semblables aux siennes, ainsi qu'un élargissement des coudes.

Elle n'a pas d'autres enfants.

En résumé, dans cette première famille :

- La mère est porteuse de malformations des mains. Elle n'a pas de frères ni soeurs, et ses

parents sont apparemment bien portants.

- Ses deux seuls enfants sont porteurs du syndrome complet : malformations majeures et bilatérales des membres supérieurs + malformation cardiaque. Toutefois, il n'a pas été noté de troubles du rythme ni de la conduction.

o
o o

ⁱ
DEUXIEME FAMILLE

Présentation d'un enfant et de son père,
tous deux porteurs du syndrome.

Troisième cas : Eric I., né en 1965.

Chez cet enfant, né au terme d'une grossesse normale, sans traitement médicamenteux ni exposition aux agents tératogènes, on découvre d'emblée à la naissance : une cardiopathie congénitale,
un syndrome malformatif.

A l'âge de 4 ans, l'enfant est hospitalisé à l'Hôpital Parrot, dans le service de cardiopathie infantile du Dr. NOUAILLE. Il y est constaté les faits suivants :

1- une hypotrophie majeure (8 kgs et 87 cm à 4 ans) ;

2- un souffle systolique peu intense avec un éclat de B2 au foyer pulmonaire.

A l'E.C.G., une hypertrophie ventriculaire droite, un axe droit, un bloc auriculo-ventriculaire avec rythme cardiaque entre 50 et 60 par minute.

A la radio, le coeur est très augmenté de volume, ce aux dépens des deux ventricules ; cette

cardiomégalie s'accompagne d'une hypervascularisation pulmonaire.

Les diagnostics évoqués sont :

- soit communication interventriculaire,
- soit retour veineux pulmonaire anormal.

Un cathétérisme est tenté mais se heurte à des difficultés techniques.

3- Le syndrome malformatif touche les deux membres supérieurs et associe :

= à la main gauche :

- une absence de pouce,
- hypoplasie de l'éminence thénar.

= à la main droite :

• syndactylie entre l'index et un pouce digitiforme. Par ailleurs, le coude gauche est élargi. L'épine de l'omoplate se détache anormalement du corps de cet os.

Les deux épaules sont projetées en avant.

On peut donc résumer le cas d'Eric I. à :

- une cardiopathie congénitale (probablement C.I.V.),
- des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire,
- des malformations des deux membres supérieurs.

Quatrième cas : Mr. I., père du cas N° 3.

Le père est le seul membre de la famille de l'enfant Eric I. qui se soit prêté à l'examen clinique. Il présente :

1/- une cardiopathie puisque l'on constate :

a)- un souffle systolique intense au 2ème espace intercostal gauche, un dédoublement constant

BB₂.

b)- à la radioscopie, un coeur assez augmenté de volume ;

c)- à l'E.C.G., une hypertrophie auriculaire droite et surtout un allongement de PR qui atteint 24/100.

2/- un syndrome malformatif des deux membres supérieurs, avec absence des avant-bras, absence des pouces.

Nous résumerons la famille I. ainsi :
syndrome typique et complet chez le père et son fils, qui tous deux présentent :

- une cardiopathie congénitale,
 - des troubles de la conduction,
 - des malformations des membres supérieurs.
-

Chapitre II

TABLEAU D'ENSEMBLE DE LA MALADIE TIRE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Pour brosser ce tableau, nous avons retenu les cas qui répondent aux deux critères suivants :

Premier critère : association, chez le même malade, de malformations des membres supérieurs à une cardiopathie congénitale quelconque.

Deuxième critère : existence, dans la famille de ce malade, d'un parent direct au moins (le père, la mère, un frère ou une sœur) qui soit porteur :

- soit d'une cardiopathie congénitale,
- soit d'une malformation des membres supérieurs,
- a fortiori des deux malformations à la fois.

Nous avons ainsi utilisé 12 publications (15-16-19-20-21-23-30-33-38-41-49) qui concernent 97 malades répartis en 15 familles.

SIGNES CLINIQUES *****

Dans la plupart des cas (73 sur 87, soit 84%), le syndrome est complet en ce sens qu'il associe cardiopathie et atteinte des membres supérieurs. Mais il n'en est pas toujours ainsi, et nous avons dénombré :

11 % des cas d'atteinte isolée des membres supérieurs,

5 % des cas de cardiopathie sans atteinte squelettique.

Ces cas de syndrome dissocié ont été retenus comme syndrome d'Holt-Oram en raison de l'existence du syndrome complet chez d'autres membres de la famille.

Ainsi, le syndrome typique associe deux ordres de malformations :

1- une cardiopathie avec troubles du rythme ou de la conduction,

2- une malformation des membres supérieurs.

1°- La cardiopathie congénitale.

Dans 46 cas, le diagnostic a été porté : soit opératoirement, soit par cathétérisme, soit - moins souvent - très fortement suspecté par la clinique aidée de l'E.C.G..

Les malformations cardiaques le plus souvent rencontrées sont, par ordre de fréquence :

1°- La communication interauriculaire de type ostium secundum (28 cas, soit 60 %) ;

2°- La communication interventriculaire (13 cas, soit 28 %).

Ces deux malformations sont associées dans un cas (30).

3°- Autres malformations :

Canal artériel persistant :	2 cas
Veine cave supérieure gauche :	2 cas
Coarctation de l'aorte :	1 cas
Coronaire gauche anormale :	1 cas
Retour veineux pulmonaire anormal :	1 cas

Syndrome d'Eisenmenger : 1 cas
Rétrecissement de l'artère pulmo-
naire : 1 cas.

2°- Les troubles du rythme
et de la conduction auriculo-ventriculaire.

Ils font partie du syndrome typique puisqu'ils sont signalés 40 fois, ce qui représente plus de 75% des cas. Les signes électriques sont :

a)- un allongement de PR ou un bloc auriculo-ventriculaire (28 cas) ;

b)- une bradycardie sinusale (10 cas).

Une fois un syndrome de Wolff-Parkinson-White, et une fois un wandering pacemaker.

L'énoncé de ces chiffres amène certaines remarques :

a)- Nature de la cardiopathie congénitale.

La C.I.A. est donc bien la cardiopathie la plus fréquente, puisqu'elle est en cause dans plus de la moitié des cas.

Mais l'existence d'une C.I.V. ne semble pas justifier une distinction nosologique, puisqu'on la rencontre dans 28 % des cas, les autres signes étant superposables.

La deuxième remarque est que, pas une seule fois, on a mis en évidence une des cardiopathies suivantes :

- tétralogie de Fallot,
- trilogie de Fallot,
- transposition des gros vaisseaux.

Donc, bien que dans un grand nombre de cas, et notamment de cardiopathies cyanogènes, le diagnostic soit resté en suspens, on peut conclure que dans le syndrome d'Holt Oram la lésion cardiaque élective

est une anomalie de la cloison qui sépare en haut les oreillettes, en bas les ventricules.

b)- Hérédité d'un type de cardiopathie.

Cette question vient naturellement à l'esprit: dans une famille donnée, y a-t-il transmission d'un même type de cardiopathie congénitale ?

L'étude des familles décrites par HOLT-DRAM, CASCOS et coll., ZETTERQUIST, KUHN, tendrait à démontrer que le même type de malformation se retrouve chez tous les sujets de la famille qui sont atteints du syndrome.

Un démenti est fourni par deux familles que rapporte HOLMES, et une famille de GALL, où s'alternent C.I.A. et C.I.V..

c)- Rapports de gravité.

Une autre question a été soulevée : la gravité de l'atteinte cardiaque est-elle proportionnelle à celle des membres ?

Nous avons coté de 0 à 10 et la cardiopathie, et l'atteinte squelettique, puis établi le rapport des deux notes. En admettant arbitrairement qu'il y a proportionnalité lorsque ce rapport est compris entre 1/2 et 2/1, et non proportionnalité en dehors de ces limites, nous avons obtenu les résultats suivants :

- proportionnalité : 20 cas
- non proportionnalité : 19 cas

Ce résultat montre que la corrélation est très inconstante. Cette conclusion est en contradiction avec celle de GALL qui, par la même méthode, avait conclu à une certaine homogénéité entre le degré des atteintes cardiaque et squelettique.

MALFORMATIONS DES MEMBRES SUPERIEURS

1°- Elles sont bilatérales dans la quasi-totalité des cas (79 sur 83, soit 95 %).

2°- Le tableau récapitulatif montre clairement que la malformation présente une topographie élective, qui est le premier axe. Si l'on définit celui-ci comme l'axe : 1er métacarpien - éminence thénar - pouce, on voit qu'il n'est épargné que dans 3 cas sur 54.

Vient ensuite, par ordre de fréquence, l'atteinte des os du carpe, surtout visible à la radio, puis l'atteinte des coudes. L'atteinte des clavicules, des omoplates sont possibles, ainsi que la phocomélie. L'impossibilité d'élever les bras au-dessus de l'horizontale (déformation de Sprengel) a été rapportée plusieurs fois.

AUTRES SIGNES

L'un des traits remarquables de ce syndrome est précisément qu'il est rare de rencontrer d'autres signes, ce qui le différencie des ensembles polymalformatifs parfois rencontrés. Nous insisterons donc sur trois signes négatifs :

1°- Absence de retard psycho-moteur (1 cas sur 97) ; à plusieurs reprises, il est précisé que les malades sont d'une intelligence au-dessus de la moyenne.

2°- Absence de malformation des membres inférieurs.

3°- Absence de nanisme, en dehors du retard staturo-pondéral lié à certaines cardiopathies sévères.

Les seuls signes associés qui ont été rapportés sont :

- a)- thorax en entonnoir (20-21-30-41) ;
- b)- palais ogival (21-49) ;
- c)- paralysie congénitale de l'abduction des yeux (syndrome de DUANE) (15).

DERMATOGLYPHES *****

Plusieurs auteurs (15-16-20-30-9-51) ont étudié les dermatoglyphes des malades atteints de syndrome d'Holt-Oram.

Avant de tenter une synthèse des constatations faites par ces auteurs, il convient de faire une remarque : si les dermatoglyphes sont de peu d'intérêt chez les malades porteurs de malformations majeures des mains, et principalement de l'éminence thénar, en revanche elles peuvent aider au diagnostic chez un membre de la famille apparemment sain.

Les principales anomalies constatées peuvent se résumer en une position anormale du triradius axial, qui pour la plupart des auteurs se trouve en position distale, et peut même manquer.

D'aucuns font remarquer que les anomalies constatées sont superposables à celles qui ont été signalées comme plus fréquentes chez les malades porteurs de cardiopathies congénitales (18).

CARYOTYPE *****

Le caryotype est normal pour la quasi-totalité des auteurs (15-16-20-41-49).

POUILLAUDE et coll. signalent une augmentation des cassures chromosomiques.

MASSUMI et NUTTER, une striction secondaire du bras court du 16ème avec rejet d'un satellite chromatinien.

On peut donc considérer le caryotype comme normal. Mais ce résultat négatif doit être vu à la lumière des possibilités techniques actuelles de l'examen des chromosomes.

TABLEAU RECAPITULATIF
DES MALFORMATIONS SQUELETTIQUES

POUCE	ABSENT	25	) "PREMIER AXE"
	DIGITIFORME	22	
	HYPOPLASIQUE	14	
	HYPERTROPHIQUE	2	
EMINENCE THENAR HYPOPLASIQUE		13	
ANOMALIES DU CARPE		17	
DOIGTS	ABSENTS	8	
	SYNDACTYLIE	6	
	5ème anormal	1	
COUDES		10	
RADIUS		6	
HUMERUS		13	
CLAVICULE		7	
OMOPLATE		1	
PHOCOMELIE		2	

Chapitre III

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Pour ce chapitre, nous suivrons le plan suivant :

1°- Différences avec les cardiopathies congénitales familiales simples.

2°- Les malformations héréditaires isolées des membres supérieurs.

3°- Quelques syndromes où coexistent éventuellement cardiopathie congénitale et malformations des membres supérieurs.

I- LES CARDIOPATHIES CONGÉNITALES HÉRÉDITAIRES

La fréquence des cas familiaux de cardiopathie congénitale est faible.

- LAMY, sur 1118 cardiopathies congénitales, ne trouve que 3 familles.

- NEILL trouve dans 12,7 % des cas 2 membres de la famille atteints.

- CAMPBELL, dénombrant les familles où plus de 2 parents sont atteints, trouve 0,3 %.

Ainsi, dans une telle éventualité, le plus souvent il n'y a que 2 générations touchées, rarement 3, exceptionnellement 4 générations (HOLT-ORAM,

ZETTERQUIST, GAUSHER), une seule fois 5 générations (CAMPBELL).

Le mode de transmission des cardiopathies congénitales héréditaires n'est pas univoque comme dans le syndrome d'Holt-Oram ; pour certains, il est récessif (8), pour d'autres dominant (21).

Le même type de cardiopathie est-il transmis d'une génération à l'autre ?

Les opinions sont très divergentes et la fréquence de cette éventualité s'étend de 2 % (TAUSSIG) à 100 % (WOOD). CAMPBELL la retrouve dans 26 cas sur 40 et MURPHEY dans 41 % des cas de 884 familles, ce chiffre étant voisin de celui que nous avons trouvé à propos du syndrome d'Holt-Oram.

Pour résumer les rapports existant entre syndrome d'Holt-Oram et cardiopathies congénitales familiales, nous dirons que, au contraire du syndrome d'Holt-Oram dont le mode de transmission est univoque et toujours dominant, les cardiopathies familiales sont soit récessives, soit dominantes, et dans ce cas se présentent comme des syndromes d'Holt Oram dissociés et incomplets.

II- LES MALFORMATIONS HEREDITAIRES ***** DES MEMBRES SUPERIEURS. *****

Sur 430 malformations congénitales,

KICK trouve moins de 1 % de cas de malformations des doigts.

BARSKY et coll. retrouvent une histoire familiale chez 5,7 % des porteurs de malformations des membres supérieurs.

La transmission de ces malformations a pu être dominante autosomique (40-42).

III- SYNDROMES QU'IL S'ASSOCIENT PARFOIS

UNE CARDIOPATHIE CONGÉNITALE ET

UNE MALFORMATION DES MEMBRES SUPÉRIEURS.

L'association à une cardiopathie congénitale d'une malformation des membres supérieurs est un fait connu.

- LAMY, sur 1188 cas, retrouve 20 % de malformations squelettiques, dont 4,2 % des membres supérieurs.

- WILAND, sur 200 autopsies de cardiopathies congénitales, trouve 5 % d'atteinte des membres supérieurs, chiffre identique à celui de LAMY.

- CAMPBELL, sur 170 communications interauriculaires, ne trouve qu'un cas de malformations des mains.

- WOOD, sur 1250 cas de cardiopathies congénitales, trouve 5 % d'atteinte des membres.

- HARRIS a publié sous le nom de syndrome ventriculo-radial plusieurs cas non familiaux d'aplasie radiale associée à une communication inter-ventriculaire.

Tous ces faits diffèrent profondément du syndrome d'Holt-Oram parce qu'ils ne sont pas héréditaires.

Nous envisagerons maintenant un certain nombre d'affections où peuvent coexister les deux traits du syndrome d'Holt-Oram, mais qui s'accompagnent d'autres signes qui doivent permettre aisément de ne pas les confondre.

1°- La maladie de Fanconi (4).

Les malformations osseuses, présentes dans plus de la moitié des cas, peuvent être tout à fait identiques à celles que l'on rencontre dans le

syndrome d'Holt-Oram, et notamment l'atteinte du premier axe (absence ou hypoplasie des pouces, absence du 1er méta, hypoplasie radiale ou humérale).

Les malformations cardiaques ne sont pas fréquentes, mais sont possibles (3 fois sur 82) (20).

C'est dire qu'avant d'envisager le rare syndrome d'Holt-Oram, il est utile de s'assurer de l'état hématologique.

2°- Le Purpura thrombocytopénique hypoplasique congénital.

Est exceptionnel, diagnostiqué sur le purpura néo-natal. Le syndrome malformatif est voisin du syndrome d'Holt-Oram : absence des radius, et cardiopathie congénitale dans 4 cas sur 16 (20).

3°- Les embryopathies.

a)- Embryopathie rubéolique.

Elle touche rarement les membres, mais l'association peut se voir.

b)- Bébés thalidomide.

Utilisant une statistique importante, LENZ a établi la chronologie suivante afin d'établir une corrélation entre la date de prise du médicament et le type de malformation (après les dernières règles) :

- du 39 au 44e jour : oreilles, nerfs crâniens,
- 40 au 45e jour : tube digestif, coeur,
- 44 au 48e jour : phocomélie.

Cet auteur précise que certains cas de syndrome d'Holt-Oram ne peuvent être différenciés des bébés-thalidomide.

c)- Pour de nombreux autres produits, des cas isolés ont été rapportés de malformations multiples.

4°- Les affections génotypiques.

Nous avons retenu comme pouvant présenter une certaine analogie :

a)- La trisomie 13-15.

Les malformations cardiaque et osseuses ne sont qu'un élément d'un syndrome poly-malformatif rapidement léthal.

b)- La trisomie 18

s'accompagne d'un retard psycho-moteur important.

c)- Le syndrome de Turner

où existe souvent une coarctation aortique.

d)- Le syndrome d'Ellis et Van Creveld

peut s'accompagner d'une cardiopathie congénitale, particulièrement oreillette unique.

e)- Le syndrome de Marchesani.

La brachydactylie est associée dans 4 cas sur 18 (20) à une cardiopathie congénitale.

f)- Le syndrome de Laurence-Moon-Biedl

qui associe polydactylie, syndactylie, et dans 10 % des cas cardiopathie congénitale, est facilement différencié par les troubles endocriniens majeurs qui l'accompagnent.

g)- Les XXXXY

offrent une similitude très limitée (clino-dactylie, malformations des coudes, malformations cardiaques) et un caryotype remarquable.

Chapitre IV

HYPOTHESES PATHOGENIQUES

CONCLUSION

I- Les circonstances étiologiques peuvent-elles apporter une lumière quelconque à la pathogénie ? Rappelons-les brièvement.

a) - Le sexe : 44 % des cas masculins,
56 % des cas féminins.

b) - La race :

Le syndrome a été décrit dans plusieurs races : blanche, noire, et dans plusieurs ethnies : Anglais, Allemands, Français, Juifs de Bulgarie et de Grèce, Nordiques, blancs et noirs américains.

c) - La consanguinité :

Pas une seule fois elle est signalée.

II- L'embryologie a suscité à HOLT et ORAM la remarque suivante :

Le bourgeon des membres apparaît chez l'embryon à la 4ème semaine de la vie foetale, en même temps que le tube cardiaque primitif commence à se différencier.

En outre, le plus fort du développement des membres supérieurs et du coeur se situe de façon simultanée les 15 jours suivants. Pour HOLT et

DRAM, c'est ce synchronisme qui expliquerait l'association préférentielle et exclusive des membres supérieurs à l'atteinte du coeur.

III- MODE DE TRANSMISSION. PÉNÉTRANCE.

C'est le mode de transmission qui fait toute la singularité de ce syndrome, et les conséquences qu'il entraîne sont la raison d'être de ce travail.

En effet, tous les auteurs ont retenu un mode de transmission autosomique et dominant.

Dans les familles où un arbre généalogique complet nous a permis d'apprécier la pénétrance de la tare, nous avons obtenu les résultats suivants (Tableau II) :

(Voir p. 29)

AUTEURS	Nombre de descendants	Nombre de cas	Taux
MARTIN, MUNIER	13	7	53 %
HOLT, URAM	14	8	55 %
HOLMES	7	4	57 %
POUILLAUDE et coll.	6	2	33 %
GALL et coll.	71	28	39 %
CASCOS	4	4	100 %
PRUZANSKI	26	10	39 %
FERREL	7	4	57 %
ROSSLER	10	4	40 %

Le pourcentage des sujets atteints dans la descendance d'un porteur du syndrome est donc très voisin de 50 %. Il convient de préciser que dans ce chiffre nous avons compté toutes les formes, même mineures, ne donnant pas ou peu de signes fonctionnels.

C O N C L U S I O N

A l'occasion d'une observation familiale de syndrome d'Holt-Oram chez deux soeurs hospitalisées dans le Service du Docteur GRENET à l'Hôpital Herold, jointe à l'observation d'un enfant vu dans le Service du Docteur NOUAÏLLE à l'Hôpital Parrot, nous avons pensé, étant donné l'individualisation récente du syndrome dont ils étaient porteurs, qu'il était intéressant de brosser un tableau de cette affection d'après quinze observations publiées, concernant 97 malades répartis en quinze familles.

De l'étude détaillée des malformations rencontrées ressort le tableau suivant ; il s'agit d'une affection :

1°- à transmission dominante et autosomique,
2°- frappant également filles et garçons,
dont la triade symptomatique est :

a)- cardiopathie congénitale, le plus souvent C.I.A., souvent C.I.V., rarement une autre malformation ;

b)- troubles du rythme et de la conduction auriculo-ventriculaire, souvent infra-cliniques ;

c)- malformation des membres supérieurs, de gravité très variable, mais dont la topographie est assez univoque : elle ne respecte presque jamais les pouces et l'éminence thénar.

A cette triade de signes, nous ajouterons des éléments négatifs qui permettent de la diffé-

rencier de syndromes divers :

- 1- absence d'autres malformations,
- 2- absence de troubles hématologiques,
- 3- absence de déficit intellectuel.

Le mode de transmission et la pénétrance de la tare soulèvent un problème eugénique, car dans une fratrie dont un aîné souffre du syndrome hérité d'un parent, on doit craindre la naissance d'autres enfants porteurs de l'affection, affection dont il ne semble pas possible de prévoir la gravité.

Le pronostic de l'individu touché, qui est lié à la nature de la cardiopathie congénitale, est très amélioré par les progrès de la chirurgie du coeur.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

R. MALLET

Le Doyen honoraire,
Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

J. MARIE

BIBLIOGRAPHIE

- 1- BARSKY - Congenital Anomalies of the hands and their surgical treatment.- Thomas-Springfield, 1958.
- 2- BICK - Congenital deformities of musculo-skeletal system noted in newborn.- J1. Disease Child, 100 : 861-868, 1960.
- 3- BIRCH - JENSSEN - Congenital deformities of the upper extremities.- Op. Dom. Biol. Hered. Hum., 101 : 74, 1948.
- 4- BOIVIN - Médecine infantile, Déc. 1962, N° 10.
- 5- BITAN A., SCHAFFER Ph., BACH Ch.- La dysgénésie gonado-somatique à 49 chromosomes.- Ann. Péd., 2 Déc. 1969.
- 6- BOOK J.A., SANTESSON B., ZETTERQUIST P.- Association between cong. heart malf. and chromosomal variation.- Acta Paediatrica Uppsala, 50, 217, 1961.
- 7- CALO - Cuore e Circolazione, 37, 303, 1953.
- 8- CAMPBELL, POLANI - Factors in the aetiology of atrial septal defect.- British Heart J., 1961 : 22, 477.
- 9- CASCOS A. Sanchez - Holt Oram syndrom.- Acta Paediatrica Scandinavica, 56, N° 3, p. 313, Mai 1967.

- 10- CHRISTIAENS L., DUPUIS C., POINGT O., BELBENOIT, FORET A.- Les cardiopathies congénitales familiales.- Arch. Franç. de Pédi., Oct. 1964, 21, N° 8.
- 11- DAVIDSEN - Atrial septal defect in mother and her children.- Acta Med. Scand. 160 : 447-454, 1958.
- 12- EBERT - First internat. Conf. on Congen. Malform. - J. Chronical Disease, 13 : 91, 1961.
- 13- EHLERS, ENGLE - Familial congenital heart disease. I- Genetic and environmental factors.- Circulation, 34, 503, 1966.
- 14- EMERIT, DE GROUCHY, VERNANT, CORONE P.- C.I.A., troubles du rythme, malformations des membres supérieurs. Un nouveau syndrome malformatif. - Semaine des Hôpitaux, L. 11; 1964, 40, N° 63, 2561-2566.
- 15- FERREL, JONES, RUSSEL - Simultaneous occurrence of the Holt Oram and the Duane syndromes.- J. of Pediatric, 630, vol. 69, N° 4, Oct. 1966.
- 16- GALL J.C., AARON,- Holt Oram syndrom. Clinical and genetic study of a large family.- The American J. of human genetics, vol. 18, N° 2, March 1966, p. 187.
- 17- GENTRY J.T., PARKHURST E., BULIN G.V. Jr.- An epidemiological study of congenital malformation in New-York state.- Am. J. Public Health, 49 : 497, 1959.
- 18- HALE, PHILIPPS, BUNCK - Features of palmar dermatoglyphs in congenital heart disease.- J. Amer. Med. Assoc., 1961 : 176, 41-45.
- 19- HARRIS - Congenital absence or hypoplasia of the radius and ventricular septal defect.

Ventriculo-radial dysplasia.- J. of Pediatrics, 1966, vol. 68, N° 2, Février.

- 20- HOLMES L.B.- Congenital heart disease and upper extremity deformities.- New England J. of Med., 272, 1965, 437-444.
- 21- HOLT M., ORAM S.- Familial heart disease with skeletal malformations.- British heart J., 22, 236-242, 1960.
- 22- KATO K.- Congenital absence of the radius with review of the litterature and report of 3 cases.- J. Bone and Joint Surgery, 6 : 589, 1924.
- 23- KUHN E., SCHAAF J., WAGNER A.- Primary pulmonary hypertension congenital heart disease and skeletal anomalies in 3 generations.- Japan Heart J., 4 : 205-223, 1963.
- 24- LABBE B.- Apport de la génétique à l'étude étiologique des cardiopathies congénitales.- Thèse Paris 1964.
- 25- LAMY, SCHWEISGUTH - Enquête étiologique sur 304 malformations cardiaques congénitales.- Ann. Péd., Janvier-Février 1950, 174; 65-68.
- 26- LYNCK - Familial congenital complete heart block.- American J. disease child., 102 : 210, 1961.
- 27- LAVAL, JEANTET, EMERIT, CORONE, VERNANT - Anomalies squelettiques et cardiopathies congénitales.- Annales de Radio., N° Hors série. Radio-pédiat., 1965, Expansion Scientifique, 123-134.
- 28- LEWIS K.B., BRUCE R.S.- Upper limb cardiovascular syndrome. An autosomal dominant genetic effect on embryogenesis.- Circulation 30, suppl. III, 113 Abstract.

- 29- LENZ - Malformations caused by drugs in pregnancy.- Am. J. disease child., vol. 112, N° 2, Août 1966.
- 30- MASSUMI, NUTTER - Familial defect of heart and upper extremities.- Circulation, J. of Am. Heart Assoc., July 1966, 34, N° 1, p. 65.
- 31- MAC MAHON B., Mc KEOWN T.- British Heart J., 15, 121-273, 1953.
- 32- Mc KUSICK - A genetic one on cardio-vascular diseases.- Circulation, Sept. 1964, vol. 30, N° 3, 326-356.
- 33- MARTIN, MUNIER - Sur un cas de malformation congénitale et héréditaire des membres supérieurs.- Arch. Franç. de Pédiat., 1954, 11; 631-636.
- 34- NADAS - Pediatric Cardiology. Philadelphia, 1963, W.B. Sanders Company.
- 35- NEILL - Familial study of congenital heart disease.- Am. J. Dis. child., 100, N° 4, 617-618, Oct. 1960.
- 36- NORA - Genetic evaluation of congenital heart malformation.- J. Pediatric, Juillet 1964, 65, N° 1, p. 120.
- 37- OPPENHEIMER B.S., BLACKMANN N.S.- The association of interatrial septal defects and anomalies of the osseous system.
- 38- PRUZANSKI W.- Familial congenital malf. of the heart and upper limbs. A syndrome of Holt Oram.- Cardiologia 45 : 21-38, 1964.
- 39- PATTERSON T.T.S.- Congenital deformation of the hands.- Annals Royal College Surgery England, 25 : 306, 1959.

- 40- REEDY - Dominant inheritance of radial hemime-
lia.- Journal of Heredity, 44 : 254, 1953.
- 41- ROSSLER J. et A.- Das Syndrom eines angeborenen
herz fehlers mit Missbildungen der oberen
Exträmities.- Zeitschrift Kreis. Forsch.,
1967, 56 (5), 455-463.
- 42- SWANSON - Hereditary triphalangial thumb.-
J. Heredity, 1962, 53, p. 259.
- 43- TAUSSIG - Congenital malformation of the heart.-
New York Commonwealth Fund, 1947.
- 44- WARKANY - Multiple congenital malformation.-
Pediatric 1 : 462, 1948.
- 45- WEIL M.H., ALLENSTEIN B.J.- A report of conge-
nital heart disease in 5 members of one fami-
ly.- New England J. Med. 265, 661-667, 1961.
- 46- WILAND O.K.- Extracardiac anomalies in associa-
tion with congenital heart disease : analysis
of 200 necropsy cases.- Laborat. invest. 5 :
380-388.
- 47- WOOD P.- British Med. J., 2, 701, 1958.
- 48- ZETTERQUIST P.- Multiple occurrence of atrial
septal defect.- Acta Paed. Uppsala, 1960,
49, N° 5.
- 49- ZETTERQUIST P.- The syndrom of familial septal
defect, heart arrhythmia and malformations
(Holt Oram) in mother and son.- Acta Paed.
Scandin., 1963, 52, p. 115-122.
- 50- ZUCKERMANN H.S.- Atrial septal defect. Fami-
lial occurrence in 4 generations of one
family.- Am. J. Cardiology, 1962, 9 : 515-
520.

- 51- POUILLAUDE J.M. et coll.- Le syndrome de Holt
Oram.- Annales de Pédiatrie, vol. 16,
2 Avril 1969.
-

